

# Trabajo fin de grado

## Medicina

Adrián Verdú Ferrer

Tutor: Francisco Javier Puertas Cuesta

Efectos de la estimulación acústica en las oscilaciones lentas durante el sueño y sus repercusiones en la consolidación de la memoria

11 de mayo de 2021

Universidad Católica de Valencia  
“San Vicente Mártir”

# ÍNDICE

Índice de tablas.....	2
Índice de figuras.....	2
Listado de acrónimos .....	3
Resumen .....	4
Abstract.....	5
I. Introducción .....	6
1.1 El sueño y las ondas .....	6
1.2 Efectos neurofisiológicos del SOL .....	9
1.3 Repercusiones del SOL .....	9
1.4 Intervención en el SOL.....	12
1.5 Integración y justificación del estudio .....	17
II. Hipótesis .....	18
III. Objetivos.....	18
3.1 Objetivos principales.....	18
3.2 Objetivos secundarios.....	18
IV. Materiales y métodos .....	19
4.1. Pregunta PICO .....	19
4.2. Fórmulas de búsqueda .....	19
4.3. Selección de artículos.....	22
4.4. Estrategia de búsqueda.....	23
4.5. Valoración de la calidad científica de los estudios.....	25
V. Resultados.....	27
VI. Discusión .....	31
6.1 Análisis de los resultados .....	31
6.2 Limitaciones y futuras líneas de investigación.....	34
VII. Conclusiones.....	36
VIII. Bibliografía.....	37

## Índice de tablas

Tabla 1. Descripción de los ensayos clínicos. <i>Creada ad hoc</i> .....	27-28
--	-------

## Índice de figuras

Figura 1. Representación esquemática de la arquitectura del sueño.....	6
Figura 2. Distribución gráfica de la duración de las diferentes fases del sueño .....	7
Figura 3. Representación de las oscilaciones lentas.....	8
Figura 4. Red neuronal de las oscilaciones lentas.....	8
Figura 5. Clasificación de los sistemas de memoria en seres humanos.....	10
Figura 6. Efecto de los tonos acústicos en las ondas lentas del sueño.....	14
Figura 7. Representación topográfica del efecto de la estimulación acústica en el SOL .....	15
Figura 8. Aplicación del estímulo acústico en función del periodo de la OL.....	16-29
Figura 9. Método prisma para visualizar el procedimiento de la revisión sistemática.....	24
Figura 10. Niveles de evidencia y grados de recomendación.....	25

## **Listado de acrónimos**

REM: Fase de movimientos oculares rápidos

noREM: Fase de movimientos oculares no rápidos

OL: Oscilaciones lentas

SOL: Sueño de ondas lentas

LCR: Líquido cefalorraquídeo

EA: Estimulación acústica

SWA: Actividad de ondas lentas (slow wave activity)

SWS: Sueño de ondas lentas (slow wave sleep)

Hz: Hercio

TES: Estimulación eléctrica transcraneal

TMS: Estimulación magnética transcraneal

EEG: Electroencefalograma

WOS: Web of science

CINAHL: Índice acumulativo de enfermería y literatura de ciencias de la salud

IBECS: Índice bibliográfico en ciencias de la salud

MeSH: Medical subject headings

DeCS: Descriptores en ciencias de la salud

CEBM: Centre for Evidence-Based Medicine

SJR: SCImago Journal Rank

## **Resumen**

En esta revisión se ha pretendido recoger la evidencia científica de la intervención, mediante estimulación acústica, sobre un tipo de ondas que acontecen en las etapas del sueño profundo y su repercusión en el proceso cognitivo que se encuentra relacionado con ellas, la memoria. Partíamos de la hipótesis de que la estimulación acústica era capaz de incrementar las oscilaciones lentas ( $\sim 1\text{Hz}$ ) durante el sueño de ondas lentas y por ello mejorar la memoria declarativa dependiente del sueño. Los ensayos clínicos analizados en esta revisión responden a que hay un claro aumento de la cantidad de oscilaciones lentas cuando el paciente es estimulado acústicamente en unas condiciones concretas. La morfología de las ondas difiere en los diferentes estudios, por lo que se concluye que las oscilaciones lentas que surgen de dicha estimulación no reproducen en exactitud a las oscilaciones lentas endógenas. En cuanto a la mejora de la memoria declarativa se muestran resultados dispares, paradójicamente, los estudios recientes con diseños más novedosos no obtienen resultados en cuanto a la mejora de la memoria declarativa en la condición de estimulación. A pesar de ello, tanto la teoría como los primeros estudios realizados ofrecen una evidencia de que podemos intervenir con éxito sobre el sueño y mejorar su eficacia, mejorando procesos cognitivos como la memoria al despertar. Por ello, se podría pensar que futuros estudios en este campo van a cambiar el paradigma del descanso tal y como lo conocemos.

Palabras clave: Sueño, Sueño de onda lenta, Estimulación acústica, Memoria, Consolidación de la memoria

## **Abstract**

In this review we have tried to collect the scientific evidence of the intervention, through acoustic stimulation on a type of waves that occur in the stages of deep sleep and their impact on the cognitive process that is related to them, the memory. We started from the hypothesis that acoustic stimulation was able to increase slow oscillations ( $\sim 1\text{Hz}$ ) during slow wave sleep and therefore improve sleep-dependent declarative memory. The clinical trials analyzed in this review respond to the fact that the number of slow oscillations are clearly increasing when the patient is acoustically stimulated under specific conditions. The morphology of the waves differs in the different studies, concluding consequently that the slow oscillations that arise from said stimulation do not exactly reproduce the endogenous slow oscillations. Regarding the improvement of declarative memory, disparate results are shown, paradoxically, recent studies with newer designs do not obtain results regarding the improvement of declarative memory in the stimulation condition. Despite this, both the theory and the first studies carried out offer evidence that we can intervene successfully on sleep and improve its effectiveness, improving cognitive processes such as memory on awakening. Therefore, one might think that future studies in this field will change the paradigm of rest as we know it.

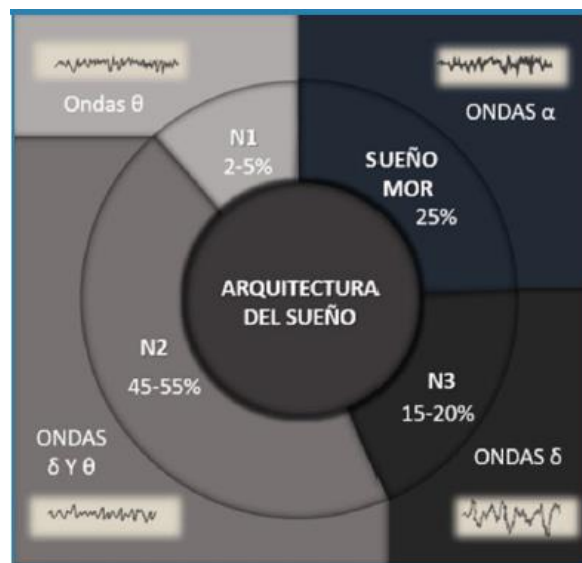
**Key words:** Sleep, Sleep, slow-wave, Acoustic stimulation, Memory, Memory consolidation

# I. Introducción

## 1.1 El sueño y las ondas

El sueño nunca dejará de ser algo mágico, no obstante, conocemos cada vez más acerca de esta fase fisiológica. Dónde se regula, cómo, cuándo, además de los cambios que se producen en el sistema cardiovascular, en el sistema respiratorio, en el digestivo, los cambios cerebrales y a fin de cuentas de todo un organismo capaz de vivir en equilibrio gracias a él.

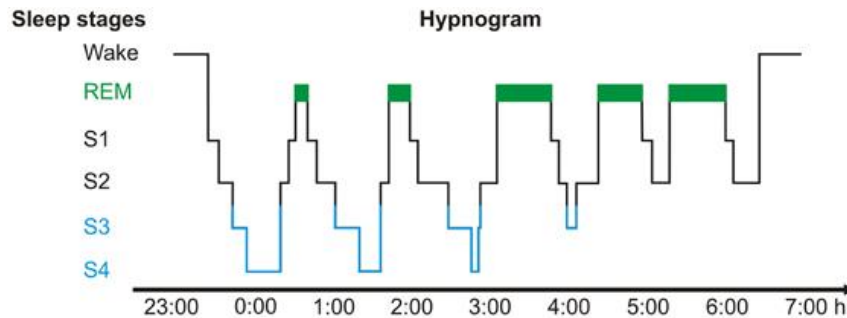
Conocemos su arquitectura (Figura 1), en la que se observa que se desarrollan diferentes fases que se alternan durante el sueño. La fase REM y la fase no REM que se subdividió en 4 fases. Estas fases fueron renombradas en 2007 por la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño que unificó la fase 3 y la fase 4 en una fase N3 (2).



*Figura 1. Representación esquemática de la arquitectura del sueño. Se muestra la distribución y duración de cada fase del sueño junto con sus ondas cerebrales predominantes. (1)*

Dentro de cada una de estas fases se observa una actividad electroencefalográfica particular, es decir, nuestra actividad cerebral oscila constantemente en forma de frecuencias. Hans Berger en 1929 clasificó estas frecuencias en 4 ritmos, el ritmo Beta (más de 13 Hz) que sería el presente durante la vigilia, el ritmo alfa (8 – 13 Hz) que estaría presente en algunas

actividades pasivas de la vigilia y con los ojos cerrados, las ondas Theta (4 – 7,5 Hz) en la fase 2 y las ondas Delta (igual o menos de 3,5 Hz), características de las fases de sueño profundo o fase 3 (3). El sueño profundo, o de ondas delta, o el sueño de ondas lentas (SOL), predomina sobre todo en fases tempranas, mientras que a medida que avanza la noche predomina la fase 2 y los episodios de sueño REM se van prolongando (4) (Figura 2).



*Figura 2. Distribución gráfica de la duración de las diferentes fases del sueño. Se aprecia una disminución de las fases de ondas lentas (S3 y S4) a medida que avanza la noche. (5)*

Con el paso de los años se ha ido profundizando en las características neurofisiológicas del sueño y, dentro del SOL, se han ido descubriendo diferentes patrones de onda con expresiones electroencefalográficas características. Entre ellas, se encuentran las ondas analizadas en este trabajo, las denominadas oscilaciones lentas (OL). En 1993 Steriade y colaboradores aportaron la primera caracterización de las OL en las redes corticales y talámicas (6). El cerebro humano está lleno de neuronas que se encuentran interconectadas formando redes que están en constante actividad, incluso en el sueño profundo. Durante el SOL estas redes experimentan transiciones lentas y sincronizadas entre una actividad sináptica vigorosa (despolarizaciones) y un silencio relativo (hiperpolarizaciones). Este ciclo de menos de 1Hz entre los estados de más actividad de estas redes y el de inhibición constituye la oscilación lenta (7). Se representan en la figura 3 comparándose con ondas delta que acompañan al SOL y en la figura 4 se representa una de sus redes neuronales compuesta por neuronas de la corteza, neuronas de la formación reticular del tálamo y neuronas talamocorticales. Más tarde se registraron OL a nivel del hipocampo, que se asociarán a eventos que abordaremos más adelante (10).





Figura 3. Representación de las oscilaciones lentas (SO) en comparación con las ondas delta durante el sueño de ondas lentas. Observe una mayor amplitud y longitud de onda de las oscilaciones lentas. (8)

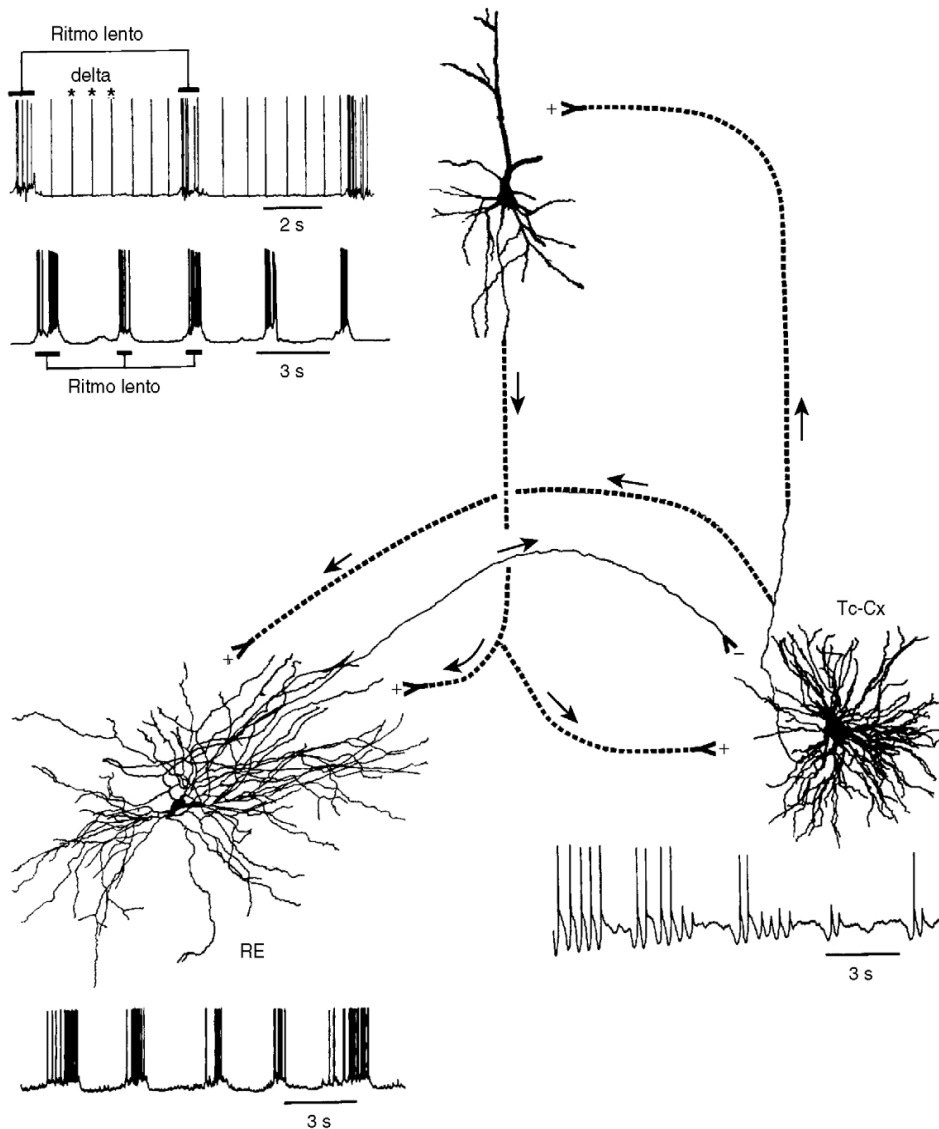


Figura 4. Red neuronal de las oscilaciones lentas (OL). Se observan OL ( $<1$  Hz) corticales (Cx) y sus efectos sobre las neuronas reticulares (RE) talámicas y talamocorticales (TC). Se pueden apreciar OL similares en las neuronas Cx (segundo trazado) y RE, además de una desestructuración del ritmo delta en la neurona TC, como consecuencia de un aumento de la conductancia de membrana secundario a las OL de las neuronas corticotálamicas. (9)

## **1.2 Efectos neurofisiológicos del SOL**

Se sabe que, durante el sueño, sobre todo el SOL, nuestro cerebro recurre a diferentes mecanismos para regular la homeostasis cerebral. Entre ellos se encuentra el aumento del espacio intersticial cerebral, lo que conlleva un aumento del flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR), que se relaciona con un lavado de productos de desecho del metabolismo cerebral (11,12). Esto se produce al mismo tiempo que el aumento de la actividad de ondas lentas (13). Además, se ha visto que se modifica el flujo de iones, especialmente de calcio, que asociados a esta actividad durante el sueño noREM, pueden modular la expresión genética y segundos mensajeros dependientes de calcio. Por lo que es probable que estos ritmos del sueño se encarguen de regular los procesos intracelulares de las neuronas, proporcionando una mayor eficacia para realizar sus tareas (9).

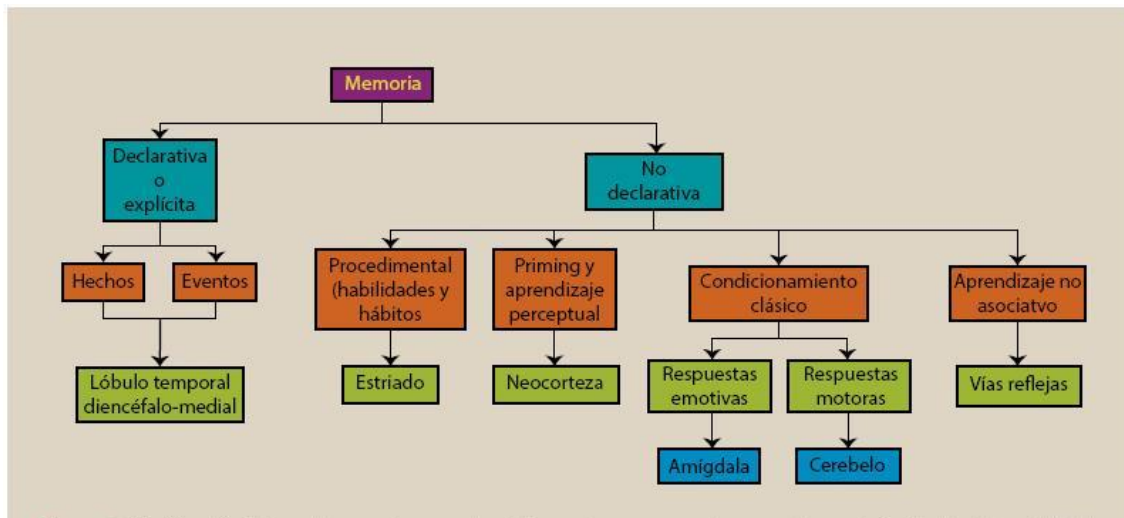
A nivel sináptico se han descubierto patrones que nos llevarían a pensar que durante el SOL se eliminan las conexiones que no son útiles para la actividad cerebral en la denominada hipótesis de la homeostasis sináptica (14). Concretamente las OL tienen una participación crucial en la reducción de la escala sináptica y en la homeostasis (15). También se ha observado que durante el SOL disminuye la necesidad de energía, se restauran los “materiales” que nuestro cerebro utiliza y disminuye el estrés celular, entre otras manifestaciones (16).

Estos procesos fisiológicos se asocian con las ondas lentas, que son las encargadas de sincronizar la actividad neuronal y conseguir todos estos cambios a nivel cerebral (14).

## **1.3 Repercusiones del SOL**

Todos estos cambios cerebrales durante el sueño conllevarán una consecuencia sobre los procesos cognitivos al despertar. Se ha demostrado que el sueño está implicado en múltiples procesos cognitivos: la atención, el aprendizaje, la memoria, las emociones, las variadas funciones ejecutivas... (4). Quizás, de todos estos procesos, la memoria ha sido la más estudiada y en la que el sueño tiene un papel más importante. Por ello es el proceso cognitivo estudiado en esta revisión.

En general, hay dos tipos de memoria (Figura 5): la memoria declarativa, que se encarga de recordar hechos y eventos, y la memoria no declarativa o procedimental, que se encarga de procesos automáticos, como recordar montar en bicicleta, conducir o tocar el piano, por ejemplo (18).



*Figura 5. Clasificación de los sistemas de memoria en seres humanos. (17)*

Se considera que el sueño noREM está implicado en la consolidación de la memoria declarativa, mientras que el sueño REM está involucrado en la consolidación de la memoria procedimental (4). Dentro del sueño noREM, sería en el SOL en el que se consolidaría la memoria declarativa (5). Afinando más, las OL se consideran las ondas que más promueven la consolidación de la memoria, especialmente de la memoria declarativa (19), por ello, los estudios revisados en este trabajo analizarán este tipo de memoria en relación con las OL. Por otra parte, se cree que estos dos tipos de memoria requieren diferentes regiones cerebrales para consolidarse. Y que la memoria declarativa sería la que requiere del hipocampo para su consolidación (20). Se cree que las OL acompañan a las reactivaciones de la memoria del hipocampo, consiguiendo así, la transferencia de recuerdos del hipocampo al neocórtex (21). En esta idea se fundamentó la hipótesis de la consolidación del sistema activo o el modelo de diálogo hipocámpico-neocortical, que establecen que la consolidación de la memoria declarativa dependiente del hipocampo se basa en la reproducción neuronal repetida de representaciones que se originan en el hipocampo durante el SOL, y esto dará

lugar a la integración de dichas representaciones en redes neocorticales, que se retendrán a largo plazo (22-23). En contraposición a estas propuestas, aunque no necesariamente tienen que ser excluyentes, se propuso el modelo de homeostasis sináptica, mencionado anteriormente. En él, se expone que el SOL promueve la reducción y no el aumento del reforzamiento sináptico. Por una parte, el aprendizaje y la memoria se formarían por un aumento del reforzamiento sináptico de un conjunto de circuitos distribuidos difusamente, pero, por otra parte, durante el SOL las OL disminuirían selectivamente el reforzamiento sináptico, dando prioridad de procesamiento a los circuitos que participan en el aprendizaje y la memoria. Esto refinaría las representaciones de memoria y permitiría recordar mejor al despertar (14).

Para evaluar la memoria dependiente del sueño y más concretamente la memoria declarativa en los estudios revisados se ha utilizado un sistema de memorización de pares de palabras que ha demostrado eficacia en la medición de la memoria declarativa dependiente del sueño desde hace tiempo (24). La tarea consiste en presentar 120 pares de sustantivos en un monitor durante 4s y con un intervalo entre estímulos de 1s. Las palabras se relacionan semánticamente, por ejemplo, cerebro y consciencia. En el aprendizaje de las palabras, antes de dormir se hacía una prueba en la que el sujeto tenía que responder nombrando la segunda palabra cuando se le presentaba la primera, con los pares de palabras presentados en orden aleatorio. El sujeto no disponía de ningún límite de tiempo para responder. Al despertar se evaluó de la misma manera. La consolidación de la memoria durante la noche se determinó con el número de palabras recordadas antes y después de dormir. Se considera que las tareas de asociación de palabras tienen una relación directa con la consolidación de la memoria relacionada con la actividad del hipocampo durante el sueño (25).

## **1.4 Intervención en el SOL**

Se han analizado los efectos beneficiosos del SOL sobre los mecanismos homeostáticos del cerebro, tanto metabólicos como sinápticos, además de sus implicaciones en la consolidación de la memoria declarativa. Esto nos llevaría a pensar que, si pudiéramos mejorar o incrementar este tipo de OL durante el sueño, nuestro descanso sería más eficaz y tendría un mayor impacto en la mejora de los procesos cognitivos, como la memoria.

Esta importancia funcional obvia ha fomentado la intervención sobre la actividad cortical en el SOL a través de estimulación externa. Existen múltiples formas de intervenir sobre el SOL, a continuación, analizaremos las más eficaces que no supongan un abordaje invasivo, ya que los riesgos superarían a los beneficios claramente.

Es de esperar que los fármacos se hayan empleado con estos fines, no obstante, no cualquier hipnótico es útil para mejorar el SOL. Fármacos como la tiagabina y el gaboxadol han demostrado que son capaces de aumentar el SOL en estudios de restricción del sueño (26). Claramente los efectos adversos pueden suponer una notable limitación en este aspecto.

A partir de la década de 1940, surgió la idea de utilizar estimulación periférica para mejorar el sueño. Los primeros intentos se concentraron exclusivamente en reducir la latencia del sueño. Desde entonces se han producido muchos avances, entre ellos, los que más eficacia han mostrado en cuanto a modificaciones del SOL y concretamente de las OL, se comentan a continuación.

Una de las opciones que ha mostrado eficacia es la estimulación eléctrica transcraneal (TES). La TES consta de la aplicación de una corriente eléctrica suave a través de la cabeza mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo. Esto tiene su efecto sobre la actividad cortical, demostrándose que aumenta la actividad de OL (19). No obstante, la evidencia proviene, sobre todo, de estudios sobre la siesta, por lo que la generalización de la TES en el sueño nocturno queda por dilucidar (27).

Por otro lado, está la estimulación magnética transcraneal (TMS), que utiliza un imán para crear un campo magnético que induce corrientes eléctricas que estimulan neuronas en áreas corticales cercanas a la fuente de estimulación. Se ha demostrado que la TMS durante el sueño aumenta las OL, sobre todo, durante los intervalos sin estimulación (28). La mayoría de los estudios sobre TMS se han realizado durante el estado de vigilia, así que, existen

escasos datos en relación con sus efectos sobre el sueño y la consolidación de la memoria mediada por el sueño (27).

La TES y la TMS presentan una serie de limitaciones. En el caso de la TES se deben individualizar los parámetros de estimulación (27) y, además, se ha demostrado que una cantidad significativa de la corriente es cortocircuitada por la piel (29). En el caso de la TMS se requiere que el paciente tenga la cabeza quieta durante toda la noche, además de tener que enmascarar el ruido de la maquinaria que puede alterar los resultados (30). Por todo ello, no son prácticos actualmente y, además, su seguridad puede llegar a ser cuestionable, especialmente en la exposición crónica a largo plazo (31).

Llegamos entonces a la estimulación acústica (EA), una técnica que consiste en emitir sonidos controlados durante el sueño, bien a través de auriculares, de un altavoz o incluso también hay evidencia de que los sonidos emitidos a través de la conducción ósea por la apófisis mastoides pueden mejorar las OL (32). Hace muchos años, se sabe que la EA es capaz de modificar el sueño, pero no fue hasta 2010 cuando Tononi obtuvo los primeros resultados en la modificación específica de las ondas lentas con estímulos auditivos controlados (33) (Figuras 6 y 7). Se establecieron los primeros parámetros necesarios para modificar el SOL, como el volumen, la fase del sueño, el número de estímulos, el tipo, la duración del estímulo y la duración de la estimulación. La forma en que la EA conduce a la mejora de las ondas lentas sigue siendo una cuestión abierta (31).

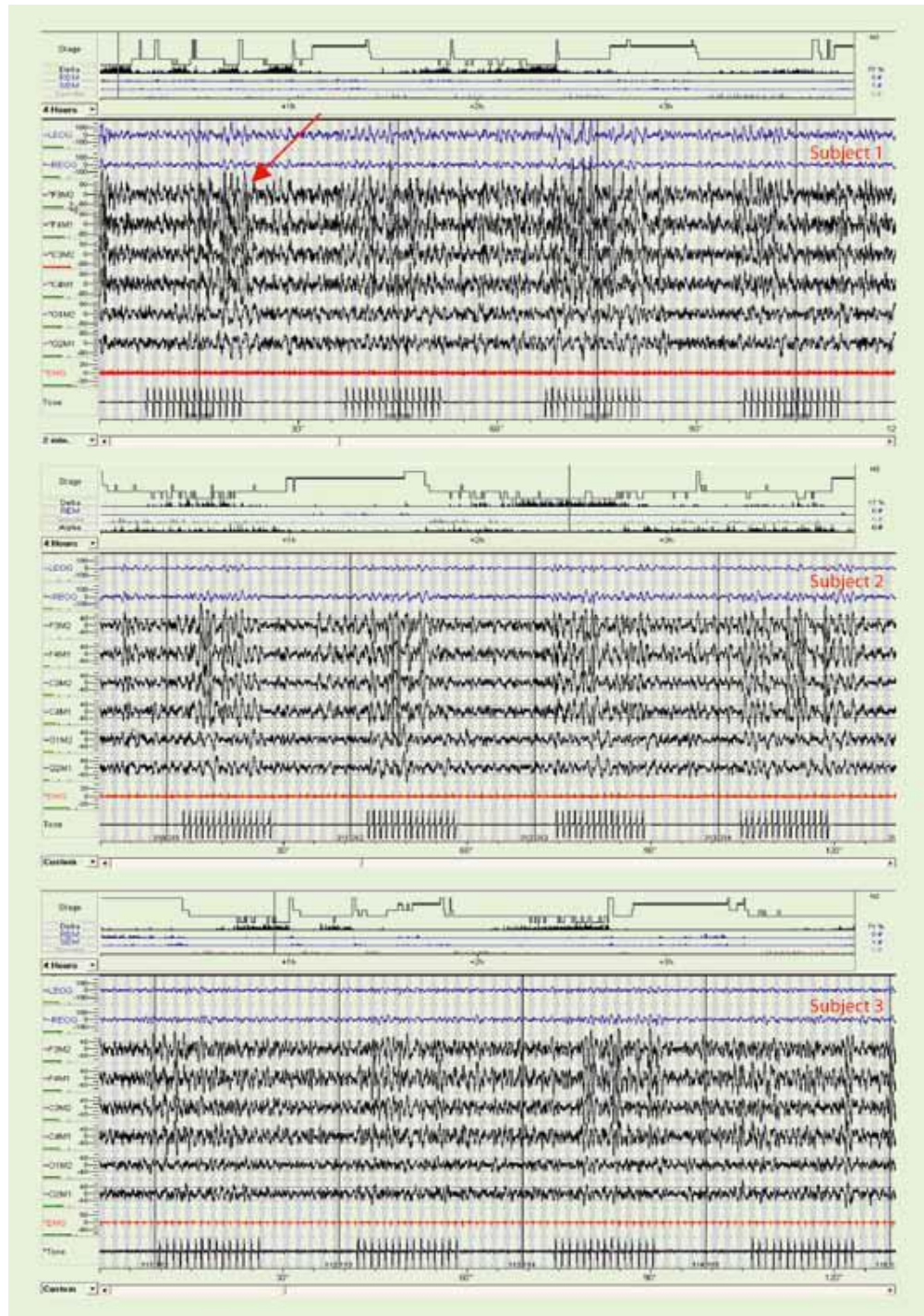
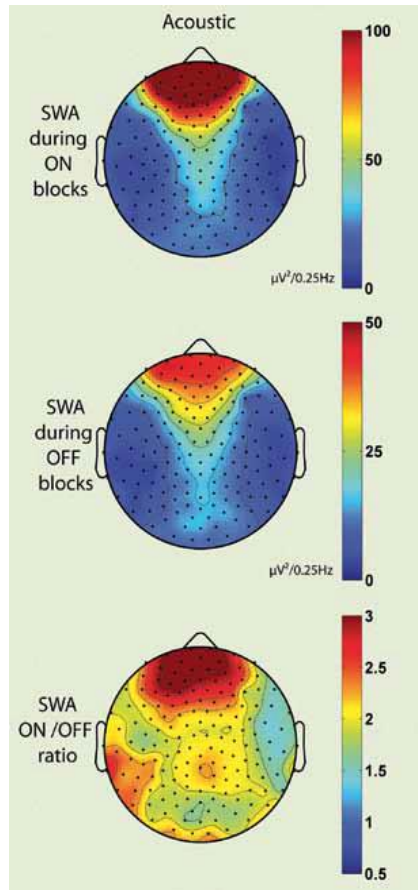


Figura 6. Grabación del EEG de tres sujetos en la que se demuestra el efecto de los tonos acústicos en las ondas lentas del sueño. Las espigas por debajo de la línea roja indican la presencia del tono acústico. La flecha roja en el primer gráfico indica ondas lentas en una derivación frontal izquierda. Se aprecia la coincidencia de una mayor cantidad de ondas lentas cuando se proporciona el tono. (33)

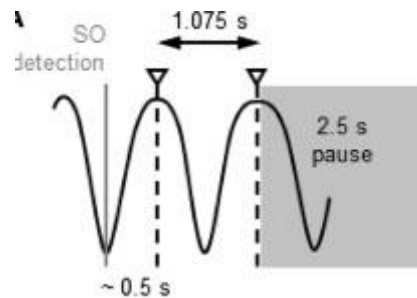


*Figura 7. Se observa un EEG de alta densidad. Se aprecia la representación topográfica del efecto de la EA en el SOL. La topografía del SOL del sueño normal (imagen inferior) se caracteriza por un predominio frontal que persiste durante las noches de estimulación (imágenes superior y media). Se aprecia que el aumento frontal observado con EA se asemeja a la topografía del SOL del sueño normal. (33)*

Desde entonces se ha trabajado en la línea de refinar estos parámetros buscando una mayor eficacia. Uno de ellos es el tipo de sonido, se ha estudiado que el ruido rosa tiene un efecto significativo en la reducción de la complejidad de las ondas cerebrales e induce un tiempo de sueño más estable (34). El ruido rosa se encuentra en la naturaleza y presenta una amplia gama de frecuencias de sonidos en una distribución 1/f y tiene menos contenido de alta frecuencia que el ruido blanco (34). Al compararse con otro tipo de sonidos se ha visto que existe una mejora significativa de las OL con ruido rosa, en comparación con otros tipos de ruidos (35). La intensidad es otra variable que puede suponer un problema, porque un estímulo con demasiados db podría despertar al sujeto, pero otro con demasiado pocos podría



no estimular las áreas auditivas. Otra de las variables a tener en cuenta es la fase sobre la que se aplica el estímulo auditivo, se ha demostrado que aplicar el estímulo acústico en otra fase del sueño que no sea N3 no tiene repercusión sobre las OL (36). Posteriormente, se descubrió que el intervalo de la onda donde se proporciona el estímulo es relevante, tanto para la generación como para la inhibición. Si se proporciona el estímulo acústico en la fase ascendente de la OL se mejora la eficacia (Figura 8). Por el contrario, si se proporciona el estímulo después del pico se interrumpen las siguientes OL (36). Para esto es necesario el denominado sistema de bucle o circuito cerrado, que consta de un EEG sincronizado con el sistema productor de los estímulos acústicos, para así poder ofrecer el estímulo en el momento exacto de la OL.



*Figura 8. Apreciamos el lugar de la OL donde se proporciona el estímulo acústico. Al detectar el pico negativo de la onda se proporciona el estímulo que acontece durante la fase ascendente. (36)*

Como se ha demostrado, existen cambios significativos en las OL con la EA y además se trata de una técnica sencilla y sin riesgos. Recientes estudios aplican estos parámetros en casa y consiguen modificar las OL satisfactoriamente (37).

## **1.5 Integración y justificación del estudio**

Se ha explicado la importancia de las OL en la consolidación de la memoria declarativa y se ha descrito la eficacia preliminar de la EA incrementando las OL, la siguiente deducción sería si la EA es capaz de mejorar la memoria a través de la estimulación de las OL, deducción que estudiaremos a fondo en esta revisión. Añadiremos un grado de complejidad profundizando en las modificaciones que se producen en las OL cuando se proporciona un estímulo acústico controlado.

En resumen, el presente estudio pretende revisar la evidencia de si una intervención no invasiva y sin ningún riesgo aparente puede modificar una actividad neurofisiológica durante el sueño asociada a una mejora de las funciones cognitivas. Además, no hay que olvidar que estas técnicas de EA se pueden reproducir en un entorno doméstico, por lo que podríamos estar al comienzo de una revolución en el paradigma del descanso tal y como lo conocemos.

## **II. Hipótesis**

La estimulación acústica mejorará las oscilaciones lentas durante el sueño de ondas lentas, lo que fomentaría una mejora en la memoria declarativa dependiente del sueño.

## **III. Objetivos**

### **3.1 Objetivos principales**

- Describir los cambios que se producen en las oscilaciones lentas cuando se proporciona estimulación acústica durante el sueño de ondas lentas.
- Analizar si la modificación de las oscilaciones lentas tiene efectos sobre la memoria declarativa dependiente del sueño.

### **3.2 Objetivos secundarios**

- Describir la base teórica que sustenta la mejora de la memoria a través de la modificación de las oscilaciones lentas con estimulación acústica.
- Describir los parámetros de la estimulación acústica utilizados en la modificación de las oscilaciones lentas.

## **IV. Materiales y métodos**

El método de esta revisión ha sido la búsqueda sistemática en las bases de datos Medline en la interfaz Pubmed, Web of Science, Cinahl a través de la plataforma EbscoHost, Scielo, Trip Database, bireme y en el Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud (IBECS).

### **4.1. Pregunta PICO**

Para estructurar nuestra pregunta clínica nos basamos en la pregunta PICO. La pregunta PICO planteada en esta revisión tiene en consideración los siguientes componentes:

- **P** (pacientes): Personas jóvenes sanas durante el SOL.
- **I** (intervención): EA durante el SOL.
- **C** (comparación): Personas sanas en SOL que no reciben EA.
- **O** (outcomes, resultados): Cambios en la expresión de las OL durante el SOL y sus consecuencias en la consolidación de la memoria declarativa.

### **4.2. Fórmulas de búsqueda**

A continuación, se expone cada base de datos con su correspondiente fórmula de búsqueda.

#### Base de datos Medline a través del buscador Pubmed

Antes de comenzar la búsqueda se accedió a la biblioteca virtual en salud, para la búsqueda de “**Descriptores en Ciencias de la Salud**” (DeCS). Una vez encontrados los descriptores MeSH, en inglés, se procedió a buscar tanto por dichos descriptores como por las palabras clave en el título y en el abstract.

Dando las siguientes ecuaciones de búsqueda como resultado final:

((("delta rhythm"[MeSH Terms] OR "sleep, slow wave"[MeSH Terms] OR ("slow oscillation\*" [Title/Abstract] OR "slow wave\*" [Title/Abstract] OR "delta rhythm" [Title/Abstract] OR "slow wave sleep" [Title/Abstract] OR "swa" [Title/Abstract] OR "sws" [Title/Abstract] OR "deep sleep" [Title/Abstract] OR "slow wave activity" [Title/Abstract])) AND ("acoustic stimulation"[MeSH Terms] OR ("acoustic stimulation" [Title/Abstract] OR "acoustic wave" [Title/Abstract])) AND ("memory"[MeSH Terms] OR "memory consolidation"[MeSH Terms] OR ("memory" [Title/Abstract] OR "memory consolidation" [Title/Abstract]))) AND (2011:2021[pdat])

Se obtuvieron 60 artículos.

#### Web of Science (WOS)

Se procedió a buscar en WOS directamente con los descriptores. Con la siguiente ecuación de búsqueda:

TEMA:

((("slow oscillation\*" OR "slow wave\*" OR "delta rhythm" OR "SWA" OR "SWS" OR "deep sleep" OR "Slow wave activity") AND ("acoustic stimulation" OR "acoustic waves") AND ("memory"))

Se refinó por año de publicación posterior a 2011, incluido.

Se obtuvieron 88 artículos.

#### Plataforma EBSCOhost

Se buscaron las materias en el tesoro de CINAHL y se utilizó la siguiente ecuación:

(MH "Deep Sleep") AND (MH "Acoustic Stimulation") AND (MH "Memory+")

No se obtuvo ningún resultado por lo que se procedió a buscar por descriptores:

((("slow oscillation\*" OR "slow wave\*" OR "delta rhythm" OR "SWA" OR "SWS" OR "deep sleep" OR "Slow wave activity") AND ("acoustic stimulation" OR "acoustic waves") AND ("memory"))

Se añadió un filtro para obtener las publicaciones en los últimos 10 años.

Se obtuvieron 101 artículos.

#### Scielo

No se han encontrado resultados con la búsqueda de los descriptores siguientes:

((“slow oscillation\*” OR “slow wave\*” OR “delta rhythm” OR “SWA” OR “SWS” OR “deep sleep” OR “Slow wave activity”) AND (“acoustic stimulation” OR “acoustic waves”) AND (“memory”))

Por lo que se procedió a buscar en castellano relacionando las palabras sueño, oscilaciones lentas, ondas delta, memoria y estimulación acústica, no obteniendo resultados.

#### Trip Database

Se utilizó la siguiente ecuación para la búsqueda:

((“slow oscillation\*” OR “slow wave\*” OR “delta rhythm” OR “SWA” OR “SWS” OR “deep sleep” OR “Slow wave activity”) AND (“acoustic stimulation” OR “acoustic waves”) AND (“memory”))

Se añadió un filtro para obtener las publicaciones en los últimos 10 años.

Se obtuvieron 7 resultados.

#### Bireme

Se llevó a cabo la búsqueda:

((“slow oscillation\*” OR “slow wave\*” OR “delta rhythm” OR “SWA” OR “SWS” OR “deep sleep” OR “Slow wave activity”) AND (“acoustic stimulation” OR “acoustic waves”) AND (“memory”))

Se añadió un filtro para obtener las publicaciones en los últimos 10 años.

Obteniendo 22 resultados.

## Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud (IBECS)

Utilizamos IBECS para encontrar posibles estudios españoles utilizando la combinación de palabras sueño, oscilaciones lentas, ondas delta, estimulación acústica y memoria sin obtener resultados.

### **4.3. Selección de artículos**

La selección de artículos se llevó a cabo a través de unos criterios de inclusión y exclusión, que se muestran a continuación.

#### Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años que analizan las OL al estimular al sujeto acústicamente durante el SOL y sus repercusiones sobre la memoria declarativa.
- Estudios aplicados a humanos.
- Pacientes sanos.
- Pacientes jóvenes.
- Pacientes mayores de edad.
- Textos en inglés y español.

#### Criterios de exclusión

- Estudios realizados en animales.
- Estudios realizados en personas de edad avanzada.
- Estudios realizados en personas con deterioro cognitivo.
- Artículos que no analizan las OL.
- Artículos que analizan los efectos de las OL a otros niveles no relacionados con el sistema nervioso central o en otras circunstancias que no fueran durante el sueño.
- Artículos que analizan las OL estimuladas con otros métodos que no son la EA (TES, TMS...).
- Artículos que no analizan los efectos sobre la memoria declarativa de la EA.
- Cualquier estudio que no sea un ensayo clínico.

#### **4.4. Estrategia de búsqueda**

La estrategia de búsqueda se ha llevado a cabo con el fin de recuperar el máximo número de ensayos clínicos que analizan las OL al estimular al sujeto acústicamente durante el SOL y sus repercusiones sobre la memoria declarativa.

La búsqueda se ha realizado entre noviembre del 2020 y enero del 2021. Para seleccionar los artículos relevantes para el estudio se revisaron los títulos, los *abstracts* y en algunos casos los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestro objetivo.

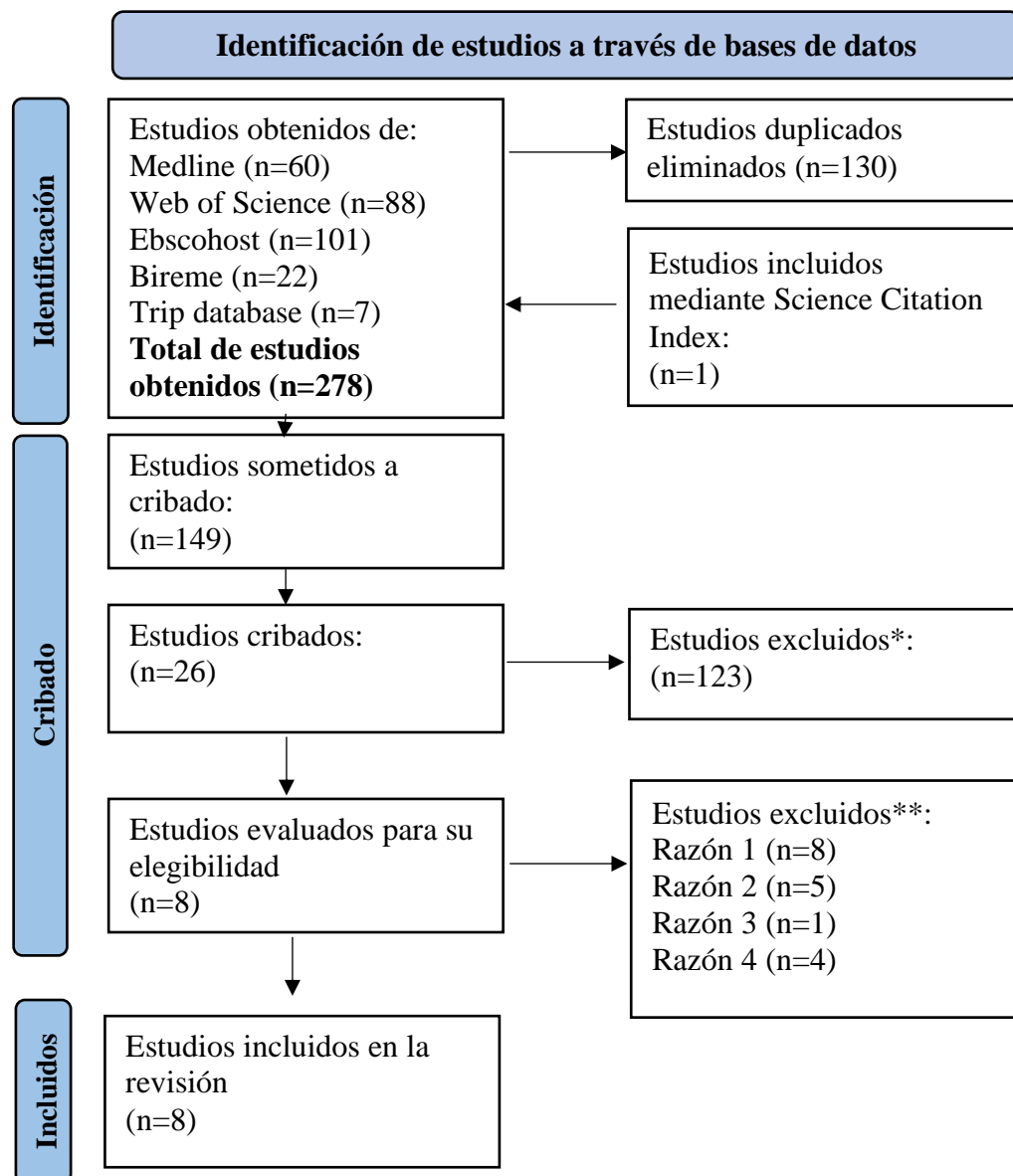
En el apartado 4.2 se muestran las ecuaciones de búsqueda empleadas en cada una de las plataformas, así como el número de artículos obtenidos.

Se utilizó el programa RefWorks (38) para cruzar los resultados de las diferentes bases de datos y encontrar los duplicados.

Además, revisamos la red de citas Science Citation Index, consultada a través de Web of Science, incluyendo 1 estudio.

A continuación, exponemos el protocolo que se ha seguido a través del método PRISMA, reflejado en la figura 9.





\*Artículos no relacionados con la modificación de las OL mediante estimulación acústica.

\*\*Razón 1: No es un EC, Razón 2: Se evalúan pacientes de edad avanzada, Razón 3: Se evalúan pacientes con deterioro cognitivo, Razón 4: No se evalúa la memoria.

Figura 9. Método prisma para visualizar el procedimiento de la revisión sistemática. Elaboración propia basada en PRISMA. (39)

## 4.5. Valoración de la calidad científica de los estudios

La calidad de los estudios seleccionados se llevó a cabo utilizando la escala del “Centre for Evidence-Based Medicine” de Oxford (CEBM) que aparece en la figura 10. Todos los estudios se clasifican como “A 1b”, es decir, una alta calidad según la escala Oxford, al tratarse de ensayos clínicos individuales.

GR	NE	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y prevalencia	Estudios económicos y de análisis de decisión
A	1a	RS con homogeneidad de EC con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validados en diferentes poblaciones)	RS de estudios de diagnóstico de alta calidad con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y en diferentes centros clínicos)	RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas	RS con homogeneidad de estudios económicos de alta calidad
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales, con un seguimiento mayor de 80% de las cohortes y validadas en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico	Estudios de cohortes prospectivas con buen seguimiento	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia. Incluye análisis de sensibilidad
	1c	Todos o ninguna	Serie de casos (todos o ninguno)	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Serie de casos (todos o ninguno)	Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores pero más caras
B	2a	RS de estudios de cohortes con homogeneidad	RS de estudios de cohortes históricas o de grupos controles no tratados en EC con homogeneidad	RS de estudios de diagnósticos de nivel 2 con homogeneidad	RS con homogeneidad de estudios 2b y mejores	RS con homogeneidad de estudios económicos con nivel mayor a 2
	2b	Estudios de cohortes individuales con seguimiento inferior a 80%, EC de baja calidad	Estudio individual de cohortes históricas o seguimiento de controles no tratados en un EC o guía de práctica clínica no validada	Estudios exploratorios que a través de una regresión logística determinan factores significativos y validados con estándar de referencia adecuado (independiente de la prueba diagnóstica)	Estudio individual de cohortes históricas o de seguimiento insuficiente	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia. Incluye análisis de sensibilidad
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud		Estudios ecológicos	Auditorías o estudios de resultados en salud
	3a	RS de estudios de casos y controles con homogeneidad		RS de estudios con homogeneidad de estudios 3b y mejor calidad	RS de estudios con homogeneidad de estudios 3b y mejor calidad	RS de estudios con homogeneidad de estudios 3b y mejor calidad
	3b	Estudios de casos y controles individuales		Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de pacientes que podría ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin aplicación de un estándar de referencia		Estudio no consecutivo de cohorte, o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, datos de mala calidad, pero con análisis de sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles
C	4	Serie de casos, estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de baja calidad	Estudios de casos y controles con escasos o sin estándares de referencia independientes	Serie de casos o estándares de referencia obsoletos	Análisis sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en “principios fundamentales”	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en “principios fundamentales”	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en “principios fundamentales”	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en “principios fundamentales”	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en “principios fundamentales”

Figura 10. Niveles de evidencia y grados de recomendación. (40)

Además, se ha comprobado la calidad de las revistas a través del análisis de los cuartiles que ocupan. El cuartil es un indicador que sirve para evaluar la importancia relativa de una revista dentro del total de revistas de su área. Los cuartiles se han obtenido con ayuda de la página “SCImago Journal Rank” (SJR) (41), que calcula el factor de impacto de la revista basándose en información dentro de la base de datos de Scopus. Obtenemos un cuartil 1 para todas las revistas en las que se han publicado los ensayos clínicos analizados en esta revisión sistemática: Neuron, Journal of Neuroscience, Sleep Medicine y eNeuro.

## V. Resultados

Como resultados de las búsquedas obtuvimos un total de 278 estudios. De Medline a través de PubMed obtuvimos 60, de WOS 88, de la plataforma Ebscohost 101, de Bireme 22 y de Trip database 7. No encontramos resultados ni en Scielo ni en IBECS. Al introducir los 278 artículos en Refworks, eliminamos 130 estudios por estar repetidos. Además, incluimos un estudio a través del Science Citation Index. Se revisaron los 149 estudios restantes, excluyendo 123 por no abordar la modificación de las OL mediante la EA. Por último, al estudiar a fondo los 26 estudios que cumplían los criterios anteriores, se excluyeron 8 por no tratarse de EC, 5 porque evaluaban pacientes de edad avanzada, 1 porque evaluaba pacientes con deterioro cognitivo y 4 por no evaluar las consecuencias de la estimulación de las OL sobre la memoria. Finalmente se incluyen en la revisión los 8 ensayos clínicos que se resumen en la tabla 1.

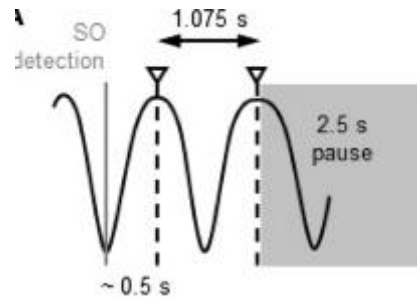
**Tabla 1. Descripción de los ensayos clínicos. Creada ad hoc.**

<b>Estudio</b>	<b>Sujetos</b>	<b>Edad media (Años)</b>	<b>Método</b>	<b>Oscilaciones lentas</b>	<b>Memoria declarativa</b>
Ngo et al., 2013 (36)	11	24,2	Noche 2 estímulos Intervalo de 1.075ms	Aumento de potencia, amplitud y número	Mejora (120 pares de palabras)
Ngo et al., 2015 (42)	18+16	23,8 y 24,3	Noche 2 estímulos Intervalo de 1.075ms	Aumento de potencia, de amplitud y número	Mejora (120 pares de palabras)
Ong et al., 2016 (43)	16	22	Siesta 5 estímulos Intervalo de 1.112ms	Aumento de potencia, de amplitud y número	Mejora (40 palabras)
Weigenand et al., 2016 (44)	21	22,2	Noche 3 estímulos Intervalo de 1.075ms	Aumento de amplitud y número	Sin diferencias (120 pares de palabras)
Leminen et al., 2017 (45)	15	30,5	Noche 1 estímulo Sin intervalo	Aumento de número	Mejora (120 pares de palabras)

<b>Estudio</b>	<b>Sujetos</b>	<b>Edad media (Años)</b>	<b>Método</b>	<b>Oscilaciones lentas</b>	<b>Memoria declarativa</b>
Ong et al., 2018 (46)	37	22,5	Siesta 2 estímulos Intervalo cada 2 ondas	Aumento de potencia y número	Sin diferencias (80 imágenes)
Henin et al., 2019 (47)	12+19	23,3	Noche y siesta 1 y estímulos variables Intervalo de 1.075ms	Aumento de número	Sin diferencias (120 pares de palabras)
Diep et al., 2020 (48)	24	39,9	Noche Estímulos continuos Intervalo de 1.200ms	Aumento del número de ondas lentas	Sin diferencias (120 pares de palabras)

Los estudios analizados se realizaron en sujetos jóvenes durante las etapas N3 del sueño. Presentan una muestra entre 11 y 37 participantes por estudio y la mayoría de ellos se realizaron durante la noche, exceptuando los estudios de Ong et al., de 2016 (43) y de 2018 (46) y uno de los dos experimentos de Henin et al. (47), que se realizaron durante la siesta. Los estudios se basan en una metodología de ensayo clínico cruzado, en la que los sujetos se analizaban en dos ocasiones y eran sus propios controles.

Los estímulos se comenzaron a emitir unos minutos después (5 minutos aproximadamente) de que el EEG detectara la fase de sueño profundo (sueño fase 3 de ondas delta). Se dejó de estimular 210 minutos después en la mayoría de ellos, cuando el sujeto cambiaba de fase o cuando se despertaba. Los estímulos se presentaron por vía auditiva utilizando auriculares, exceptuando el estudio de Leminen et al. (45) que utilizó un altavoz y el de Diep et al. (48) que utilizó un dispositivo en forma de casco. La cantidad de estímulos en un mismo ciclo oscila entre 1 y 5 estímulos, exceptuando la estimulación continua del estudio de Diep et al. (48). El intervalo entre estímulos fue desde 1.075ms a 1.200ms, excepto en el estudio de Henin et al. (47), que el intervalo se basó en monitorizar 2 OL entre estímulos. Los intervalos entre ciclos oscilaron entre 2,5 y 3 segundos. Se presenta un ejemplo de metodología de los estudios en la figura 8 correspondiente al estudio de Ngo et al. (36).



*Figura 8. Aplicación del estímulo acústico en función del periodo de la OL. Se observa cómo se estimula en la fase ascendente durante 50ms y se pausa el pulso 1.075s hasta emitir el siguiente pulso, entre bloques de pulsos se deja un periodo refractario de 2.5s en este caso. (36)*

En todos los estudios se utilizó como estímulo un ruido rosa con una duración de 50ms y una intensidad variable entre 20 y 65db, dependiendo de los decibelios que inducían a cambiar de fase o a despertar al sujeto, establecidos en una cita previa al experimento. Esto fue así, exceptuando los estudios de Ngo et al. de 2013 (36) y 2015 (42), que establecieron la intensidad en 55db directamente. No se han reportado casos de despertares. Estos estímulos se proporcionaron en la fase ascendente de la OL, ya que se contaba con un EEG que monitorizaba la actividad de las OL y se sincronizaba con la aplicación del estímulo, lo que se llama estimulación en circuito cerrado. La excepción fue el estudio de Weigenand et al. (44), que utilizó un circuito abierto, por lo que no se supo en qué momento de la OL se proporcionaron los estímulos.

En cuanto a la modificación en la expresión de las OL, todos los estudios presentaron un aumento de la cantidad de trenes de OL, incrementando su número a lo largo de la noche. Cabe destacar que en ningún estudio se fomentó la aparición del SOL, es decir, la duración de la fase N3 se mantuvo con la misma duración que en el sueño normal. El resto de las fases tampoco se modificaron por lo que se conservó la arquitectura del sueño. Los estudios que aumentaron la potencia espectral de las OL, reflejados en la tabla 1, la aumentaron en un 10% de media aproximadamente. Los estudios en los que se aumentó la amplitud, se amplió tanto la fase de la onda ascendente como la descendente. Resumiendo, se aumenta el número de OL, su potencia y su amplitud, pero no la duración del periodo en el que acontecen, ya que la fase N3 se mantiene con la misma duración.

En el estudio de Ngo et al. (36), se analizaron más a fondo las modificaciones en las OL derivadas de la EA. Se observó que la topografía a nivel cerebral no variaba si se comparaban las OL endógenas con las OL que fueron estimuladas acústicamente. No obstante, se descubrió que la pendiente de la OL en la condición de estimulación aumentaba al principio de la noche y a medida que avanzaba la noche disminuía muy notablemente en comparación con el grupo control.

Por último, los estudios utilizaron el sistema de memorización de 120 pares de palabras, excepto el estudio de Ong et al. (43), que utilizó la memorización de 40 palabras, el estudio de Ong et al. (46), que utilizó la memorización de 80 imágenes y el estudio de Leminen et al. (45), que además de la memorización de 120 pares de palabras se utilizó una tarea de asociación de caras con nombres, una tarea de reconocimiento de imágenes y una tarea de aprenderse una serie de números y reproducirlos con las manos. Como se observa en la tabla 1, los resultados en cuanto a la mejora de la memoria declarativa en la condición de estimulación medida con la memorización de 120 pares de palabras, son favorables en 4 de los 6 estudios que utilizaron esta técnica. En el resto de las técnicas no se mejoró la memoria con la EA, excepto en el estudio de Ong et al. (43), que los sujetos que fueron estimulados acústicamente olvidaron menos palabras (de las 40 evaluadas).

## **VI. Discusión**

### **6.1 Análisis de los resultados**

Con el fin de responder a si con la EA somos capaces de modificar las OL y gracias a ello mejorar la memoria dependiente del sueño, en esta revisión se han analizado 8 ensayos clínicos con una metodología muy similar. Hemos podido responder a nuestra primera pregunta satisfactoriamente, ya que los 8 estudios han presentado una clara modificación en la expresión de las OL. Lo que nos lleva a demostrar la eficacia de la EA en este caso. En todos se han aumentado los trenes de OL, pero en ninguno se ha alterado la arquitectura del sueño, esto nos sugiere que la cantidad y la reorganización de las OL podrían estar detrás de la mejora de la memoria declarativa. Sin embargo, no todos los cambios en las OL han sido idénticos. En algunos estudios se ha aumentado la potencia de las OL, en otros la amplitud o incluso ambos, no presentando un patrón claro en estas variaciones. Por lo tanto, concluimos que existen variables que no manejamos todavía que están influyendo en la morfología de las OL. Por todo ello, nos surge la segunda pregunta de si estas OL morfológicamente distintas de las OL endógenas tienen una función similar a ellas. En base al análisis de los estudios y por tanto centrándonos únicamente en la memoria declarativa como resultado final de la función de estas OL estimuladas, no se puede sugerir que actúen de la misma manera, ya que en 4 de los 8 estudios no se han obtenido diferencias en la consolidación de la memoria entre el grupo con EA y el que no ha sido estimulado, por lo que en dichos estudios las OL generadas no han tenido un impacto en un efecto que las OL endógenas deberían tener. No obstante, los otros 4 estudios han mostrado una repercusión en la consolidación de la memoria, lo que nos hace ver que bajo ciertas circunstancias estas OL estimuladas pueden cumplir funciones similares a las OL endógenas.

Los diferentes estudios han utilizado una metodología similar para estimular las OL, sin embargo, difieren en algunos parámetros que podrían estar influyendo tanto en la eficacia de estimulación de las OL, como en su repercusión en la consolidación de la memoria.

Se ha utilizado la vía aérea para entregar los tonos en todos los casos, no obstante, en otros estudios, se han obtenido resultados prometedores en la mejora de las OL a través de la conducción ósea (32). Dichos estudios no se han incluido en la revisión debido a que no



evalúan la repercusión de la estimulación sobre la memoria, probablemente, por tratarse de técnicas novedosas.

Un parámetro importante que constituye un determinante para el correcto desarrollo de los estudios analizados es la intensidad del tono a la que se proporciona el estímulo, al haber adoptado una intensidad variable en la mayoría de ellos se presupone que no ha afectado al desarrollo del experimento. Se deduce que cada persona necesita una intensidad diferente para estimular sus vías auditivas, aun así, tenemos un sistema auditivo parecido, por lo que en los estudios de Ngo et al. (36,42), se optó por establecer unos decibelios fijos, sin repercusiones aparentes asociadas.

En cuanto al momento del día en el que se realiza el experimento, no se han descubierto patrones que indiquen diferencias entre aplicar la EA durante la siesta o durante la noche. Parece ser que entrar en SOL es condición suficiente para conseguir resultados en la modificación de las OL y su repercusión en la memoria.

El lugar de la OL en el que se administra el estímulo también es un aspecto relevante. Hemos podido observar que la mayoría de los estudios analizados implementan el sistema de circuito cerrado, que permite detectar en el EEG las OL y sincronizarse con el emisor del tono para proporcionar el tono en el momento exacto, concretamente en la fase ascendente de la OL. Sin embargo, en el estudio de Weigenand et al. (44) se ha utilizado un sistema de circuito abierto, sin saber en qué momento concreto se está aplicando el tono. Este estudio, a pesar de conseguir aumentar los trenes de OL, no tuvo éxito en la mejora de la consolidación de la memoria. Por lo tanto, aunque se trate de solo un estudio, se puede argumentar que el momento de la estimulación parece ser esencial en los efectos de la EA sobre la memoria. Argumentación que concuerda con la literatura.

La cantidad de tonos proporcionados sí que ha sido bastante variable, desde proporcionar un solo tono a proporcionar una estimulación continua durante toda la noche. Se ha observado que los resultados sobre las OL y sobre la consolidación de la memoria se han mostrado independientes de este parámetro, no obstante, destacamos que en la condición de estimulación continua de Diep et al. (48) no se han obtenido resultados en la consolidación de la memoria, lo que nos haría pensar en que una mayor EA podría ser contraproducente, sin embargo, habría que investigar más sobre el tema. Estos resultados apoyan las afirmaciones de Ngo et al. (36) de que el número de pulsos es irrelevante para la

modificación de las OL. En estudios posteriores de Ngo et al. (42), se propone una explicación a esta afirmación, argumentando que existe una refractariedad de la red neuronal tras la estimulación inicial que impide que tras pulsos posteriores se produzca un aumento de las OL. Sería un mecanismo que pretende evitar una sobrecarga de la red neuronal. Sin embargo, otros autores centran su atención en que este fenómeno puede deberse a una habituación a los estímulos idénticos de las vías no lemniscales, encargadas de transmitir el sonido al encéfalo (49).

Si nos centramos en el intervalo entre el que se proporciona los pulsos y el intervalo entre los ciclos de pulsos, con los datos analizados no encontramos ningún patrón que nos lleve a afirmar que influyen en la modificación de las OL.

Como se ha podido observar, no existe una relación clara entre EA y la mejora de la consolidación de la memoria. Sin embargo, podemos afirmar que existe dicha relación en algunos casos. Profundizando en los mecanismos fisiológicos que pueden subyacer a estas afirmaciones, se ha observado en la literatura que un aumento de la actividad de ondas lentas se asocia con una mayor afluencia del LCR (13), lo que permite proporcionar un mayor lavado metabólico (11), que podría favorecer a la zona del hipocampo, repercutiendo en los procesos de consolidación de la memoria. A nivel sináptico contamos con las dos grandes teorías que podrían estar detrás de los resultados obtenidos. La teoría de la homeostasis sináptica afirma que la actividad de ondas lentas durante el sueño representaría la disminución de las sinapsis que no fueran útiles en procesos cognitivos, como la consolidación de la memoria, para desaturar el sistema y permitir un nuevo aprendizaje posterior (14,16). En cambio, la hipótesis de la consolidación del sistema activo establece que la consolidación de la memoria declarativa dependiente del hipocampo se basa en la reproducción neuronal repetida de representaciones que se originan en el hipocampo durante el SOL, esto dará lugar a la integración de dichas representaciones en redes neocorticales, que se retendrán a largo plazo (22-23). Sobre esta teoría se propone que los estados ascendentes de las OL impulsarían la sincronización entre las ondas del hipocampo y los husos talamocorticales, favoreciendo la consolidación de la memoria, lo que conllevaría una reubicación de la memoria del hipocampo al neocórtex (50). El punto en común de estas teorías es el papel fundamental de las OL en la relación entre el sueño y la consolidación de la memoria.

## **6.2 Limitaciones y futuras líneas de investigación**

La principal limitación consiste en el número limitado de estudios, sobre todo, en sujetos jóvenes, cuando quizás los que más pueden beneficiarse de una mejora en el SOL son las personas de edad avanzada. En esta línea se han realizado estudios en los que se obtienen resultados no concluyentes. Esto podría deberse a que en el envejecimiento la reducción de las OL y husos del sueño es evidente (51). Además, se ha demostrado que la reducción del SOL en adultos mayores reduce la retención de la memoria mediada por el sueño (52). Por ello, son sujetos con mayor beneficio en el éxito de la EA en este aspecto. No todos los resultados son negativos, en el estudio de Papalambros et al. (53), que sigue una metodología como la analizada en los estudios de esta revisión, consigue mejorar la memoria a través de las OL con la EA en personas de edad avanzada.

Otra limitación es el análisis específico de las OL, ya que hay otro tipo de ondas, como los husos del sueño, que tienen un peso muy relevante en la consolidación de la memoria (21) y que también se benefician de una mejora a través de la EA. El estudio de Leminen et al. (45), por ejemplo, incluido en esta revisión, analiza los efectos de la EA en las OL, pero también en los husos del sueño y su repercusión sobre la memoria.

Los estudios analizados se centran en muestras de sujetos sanos, esto limita las posibilidades de beneficio de estas intervenciones en pacientes con enfermedades. Se están abriendo líneas de investigación en las que las OL podrían jugar un papel importante en la enfermedad, como es el caso del déficit de atención e hiperactividad y ya se está probando con metodologías de EA parecidas a las estudiadas en esta revisión (54). Sería interesante analizar en futuros estudios el comportamiento de enfermedades, como el insomnio o las demencias, con la modificación de las OL mediante EA.

Se ha estudiado ampliamente sobre el efecto de la EA en la memoria relacionada con las OL y se sabe que la memoria es el proceso cognitivo más influido por las OL, pero no el único. Futuras investigaciones podrían dirigirse al efecto de las OL en otros procesos cognitivos como la atención.

En esta revisión se ha profundizado en un aspecto muy específico del sueño, como es el análisis de un tipo de onda en un tipo de proceso cognitivo, además, se ha aplicado una técnica específica. Esto nos recuerda que la complejidad del cerebro humano está muy lejos de ser entendida en su totalidad. Nuevos estudios con más pacientes y con diversos parámetros de estimulación permitirán dilucidar el papel de la EA en la modificación del sueño y del rendimiento cognitivo.

## VII. Conclusiones

- Podemos concluir que la EA es un método eficaz para la modificación de OL. Todos los estudios analizados han reportado un aumento en la cantidad de OL y algunos en la potencia o en la amplitud. Esto nos hace entender que las OL estimuladas son diferentes de las OL endógenas.
- Se han obtenido resultados dispares en cuanto a la mejora de la memoria dependiente del sueño como resultado de la EA sobre las OL. No se han encontrado explicaciones claras al respecto. No obstante, en la mitad de los estudios analizados se han obtenido resultados favorables, por lo que concluimos que se podría mejorar la memoria con la EA de las OL en algunas circunstancias.
- Se ha descrito el papel de las OL en la comunicación neuronal y su papel en el área del hipocampo, sincronizando la actividad y permitiendo la consolidación de la memoria declarativa. A nivel teórico hay dos grandes teorías que defienden, por una parte, la comunicación activa entre el hipocampo y la neocorteza y, por otra, la inhibición de la actividad neuronal como base para consolidar la memoria a largo plazo.
- Se han recogido los parámetros necesarios para conseguir una modificación favorable de las OL con la EA. Parámetros como que el momento de la onda donde se proporciona el estímulo debe ser en la fase ascendente, que la intensidad del estímulo comprende valores entre 20 y 55db o que el intervalo entre estímulos debe ser de 1s aproximadamente, entre otros.

## VIII. Bibliografía

1. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual 2007 for the scoring of sleep and associated events rules, terminology and technical specifications. Available from: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/> [Consultado el 18 de enero de 2021].
2. Moser D, Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Loretz E, Boeck M, et al. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. *Sleep*. 2009;32(2):139-149. Available from: doi:10.1093/sleep/32.2.139.
3. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1929;87(1):527–570. Available from: doi:10.1007/bf01797193.
4. Redolar-Ripoll D. *Neurociencia Cognitiva*. Madrid: Médica Panamericana;2014.
5. Feld GB, Diekelmann S. Sleep smart—optimizing sleep for declarative learning and memory. *Front Psychol*. 2015;6:622. Available from: doi:10.3389/fpsyg.2015.00622.
6. Steriade M, Nuñez A, Amzica F. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci*. 1993;13(8):3252-65 Available from: doi:10.1523/JNEUROSCI.13-08-03252.1993.
7. Neske GT. The Slow Oscillation in Cortical and Thalamic Networks: Mechanisms and Functions. *Front Neural Circuits*. 2016;9:88. Available from: doi:10.3389/fncir.2015.00088.
8. Kim J, Gulati T, Ganguly K. Competing Roles of Slow Oscillations and Delta Waves in Memory Consolidation versus Forgetting. *Cell*. 2019;179(2):514-526. Available from: doi:10.1016/j.cell.2019.08.040.
9. Steriade M. *Medicina de los Trastornos del Sueño*. 3a ed. España: Sudhansu Chokroverty; 2011. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978848086733700005X> [Consultado el 2 de mayo de 2021]

10. Taxidis J, Mizuseki K, Mason R, Owen MR. Influence of slow oscillation on hippocampal activity and ripples through cortico-hippocampal synaptic interactions, analyzed by a cortical-CA3-CA1 network model. *Front Comput Neurosci.* 2013;7:3. Available from: doi:10.3389/fncom.2013.00003.
11. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science.* 2013;342(6156):373–377. Available from: doi:10.1126/science.1241224.
12. Hablitz LM, Plá V, Giannetto M, Vinitsky HS, Staeger FF, Metcalfe T, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nat Commun.* 2020;11(1):4411. Available from: doi:10.1038/s41467-020-18115-2.
13. Hablitz LM, Vinitsky HS, Sun Q, Stæger FF, Sigurdsson B, Mortensen KN, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv.* 2019;5(2):eaav5447. Available from: doi:10.1126/sciadv.aav5447.
14. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron.* 2014;81(1):12–34.
15. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2006;10(1):49-62. Available from: doi:10.1016/j.smrv.2005.05.002.
16. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull.* 2003;62(2):143-50. Available from: doi:10.1016/j.brainresbull.2003.09.004.
17. Carrillo-Mora P. Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Primera parte: Historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo: la memoria semántica. *Salud ment.* 2010;33(1):85-93. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252010000200010&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252010000200010&lng=es). [Consultado el 21 de diciembre de 2020].
18. Brem, AK, Ran K, Pascual-Leone A. Learning and memory. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:693-737. Available from: doi:10.1016/B978-0-444-53497-2.00055-3.
19. Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature.* 2006;444(7119):610-613. Available from: doi:10.1038/nature05278.

20. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol rev.* 1992;99(2):195-231. Available from: doi:10.1037/0033-295x.99.2.195.
21. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11:114-126. Available from: doi:10.1038/nrn2762.
22. Klinzing JG, Niethard N, Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci.* 2019;22:1598–1610. Available from: doi:10.1038/s41593-019-0467-3.
23. Buzsáki G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex.* 1996;6(2):81-92. Available from: doi:10.1093/cercor/6.2.81.
24. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci.* 1997;9(4):534-47. Available from: doi:10.1162/jocn.1997.9.4.534.
25. Greve A, Evans CJ, Graham KS, Wilding EL. Functional specialisation in the hippocampus and perirhinal cortex during the encoding of verbal associations. *Neuropsychologia.* 2011;49(9):2746-54. Available from: doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.002.
26. Walsh JK. Enhancement of slow wave sleep: implications for insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(2):27-32.
27. Grimaldi D, Papalambros NA, Zee PC, Malkani RG. Neurostimulation techniques to enhance sleep and improve cognition in aging. *Neurobiol Dis.* 2020;141:104865. Available from: doi:10.1016/j.nbd.2020.104865.
28. Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, Riedner BA, Huber R, Murphy M, et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(20):8496-8501. Available from: doi:10.1073/pnas.0702495104.
29. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(7):1623-9. Available from: doi:10.1016/j.clinph.2006.04.009.
30. Malkani RG, Zee PC. Brain Stimulation for Improving Sleep and Memory. *Sleep Med Clin.* 2020;15(1):101-115. Available from: doi:10.1016/j.jsmc.2019.11.002.



31. Bellesi M, Riedner BA, Garcia-Molina GN, Cirelli C, Tononi G. Enhancement of sleep slow waves: underlying mechanisms and practical consequences. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:208. Available from: doi:10.3389/fnsys.2014.00208.
32. Debellamaniere E, Chambon S, Pinaud C, Thorey V, Dehaene D, Léger D, et al. Performance of an ambulatory dry-EEG device for auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations in the home environment. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:88. Available from: doi:10.3389/fnhum.2018.00088.
33. Tononi G, Riedner B, Hulse B, Ferrarelli F, Sarasso S. Enhancing sleep slow waves with natural stimuli. *MedicaMundi.* 2010;54:82-88.
34. Zhou J, Liu D, Li X, Ma J, Zhang J, Fang J. Pink noise: effect on complexity synchronization of brain activity and sleep consolidation. *J Theor Biol.* 2012;306:68-72. Available from: doi:10.1016/j.jtbi.2012.04.006.
35. Schade MM, Mathew GM, Roberts DM, Gartenberg D, Buxton OM. Enhancing Slow Oscillations and Increasing N3 Sleep Proportion with Supervised, Non-Phase-Locked Pink Noise and Other Non-Standard Auditory Stimulation During NREM Sleep. *Nat Sci Sleep.* 2020;12:411-429. Available from: doi:10.2147/NSS.S243204.
36. Ngo HV, Martinetz T, Born J, Mölle M. Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron.* 2013;78(3):545-53. Available from: doi:10.1016/j.neuron.2013.03.006.
37. Garcia-Molina G, Tsoneva T, Jasko J, Steele B, Aquino A, Baher K, et al. Closed-loop system to enhance slow-wave activity. *J Neural Eng.* 2018;15(6):066018. Available from: doi:10.1088/1741-2552/aae18f.
38. Research Solutions de ProQuest. RefWorks. Available from: <https://refworks.proquest.com/library/all/> [Consultado el 14 de febrero de 2021].
39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:71. Available from: doi:10.1136/bmj.n71.
40. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev chil infectol.* 2014;31(6):1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>. [Consultado el 20 de febrero de 2021].

41. SCImago. SCImago Journal Rank. Available from: <https://www.scimagojr.com/index.php> [Consultado el 16 de febrero de 2021].
42. Ngo HV, Miedema A, Faude I, Martinetz T, Mölle M, Born J. Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation-a self-limiting process. *J Neurosci.* 2015;35(17):6630-8. Available from: doi:10.1523/JNEUROSCI.3133-14.2015.
43. Ong JL, Lo JC, Chee NI, Santostasi G, Paller KA, Zee PC, et al. Effects of phase-locked acoustic stimulation during a nap on EEG spectra and declarative memory consolidation. *Sleep Med.* 2016;20:88-97. Available from: doi:10.1016/j.sleep.2015.10.016.
44. Weigenand A, Mölle M, Werner F, Martinetz T, Marshall L. Timing matters: open-loop stimulation does not improve overnight consolidation of word pairs in humans. *Eur J Neurosci.* 2016;44(6):2357-68. Available from: doi:10.1111/ejn.13334.
45. Leminen MM, Virkkala J, Saure E, Paajanen T, Zee PC, Santostasi G, et al. Enhanced Memory Consolidation Via Automatic Sound Stimulation During Non-REM Sleep. *Sleep.* 2017;40(3):zxx003. Available from: doi:10.1093/sleep/zxx003.
46. Ong JL, Patanaik A, Chee NIYN, Lee XK, Poh JH, Chee MWL. Auditory stimulation of sleep slow oscillations modulates subsequent memory encoding through altered hippocampal function. *Sleep.* 2018;41(5):zsy031. Available from: doi:10.1093/sleep/zsy031.
47. Henin S, Borges H, Shankar A, Sarac C, Melloni L, Friedman D, et al. Closed-Loop Acoustic Stimulation Enhances Sleep Oscillations But Not Memory Performance. *eNeuro.* 2019;6(6):0306-19. Available from: doi:10.1523/ENEURO.0306-19.2019.
48. Diep C, Ftouni S, Manousakis JE, Nicholas CL, Drummond SPA, Anderson C. Acoustic slow wave sleep enhancement via a novel, automated device improves executive function in middle-aged men. *Sleep.* 2020;43(1):zsz197. Available from: doi:10.1093/sleep/zsz197.
49. Lee CC, Sherman SM. On the classification of pathways in the auditory midbrain, thalamus, and cortex *Hear. Res.* 2011;276:79-87. doi: 10.1016/j.heares.2010.12.012.
50. Staresina BP, Bergmann TO, Bonnefond M, Van Der Meij R, Jensen O, Deuker L, et al. Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nat Neurosci.* 2015;18(11):1679-1686. Available from: doi:10.1038/nn.4119.

51. Schneider J, Lewis PA, Koester D, Born J, Ngo HV. Susceptibility to auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations changes with age. *Sleep*. 2020;43(12):zsaa111. Available from: doi:10.1093/sleep/zsaa111.
52. Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci*. 2013;16:357-364. Available from: doi:10.1038/nn.3324.
53. Papalambros NA, Santostasi G, Malkani RG, Braun R, Weintraub S, Paller KA, et al. Acoustic Enhancement of Sleep Slow Oscillations and Concomitant Memory Improvement in Older Adults. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:109. Available from: doi:10.3389/fnhum.2017.00109.
54. Prehn-Kristensen A, Ngo HV, Lentfer L, Berghäuser J, Brandes L, Schulze L, et al. Acoustic closed-loop stimulation during sleep improves consolidation of reward-related memory information in healthy children but not in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Sleep*. 2020;43(8):zsaa017. Available from: doi:10.1093/sleep/zsaa017.

## **Agradecimientos**

A mi tutor, el Dr. Francisco Javier Puertas Cuesta, por guiarme a través de la neurofisiología y compartir la fascinación por el sueño.

A la Universidad y al profesorado, por proporcionarme la formación que me permite cumplir mi sueño y poder vivir la vida que siempre he querido.

A mis padres y a Raquel, que me impulsan a conseguir lo que me hace feliz y siempre están ahí para cuidarme.

A Carmen, Carlota y Luján que han sido y serán mis compañeras de viaje. Juntos hemos conseguido nuestro objetivo y no dudo que conseguiremos todo lo que nos propongamos.



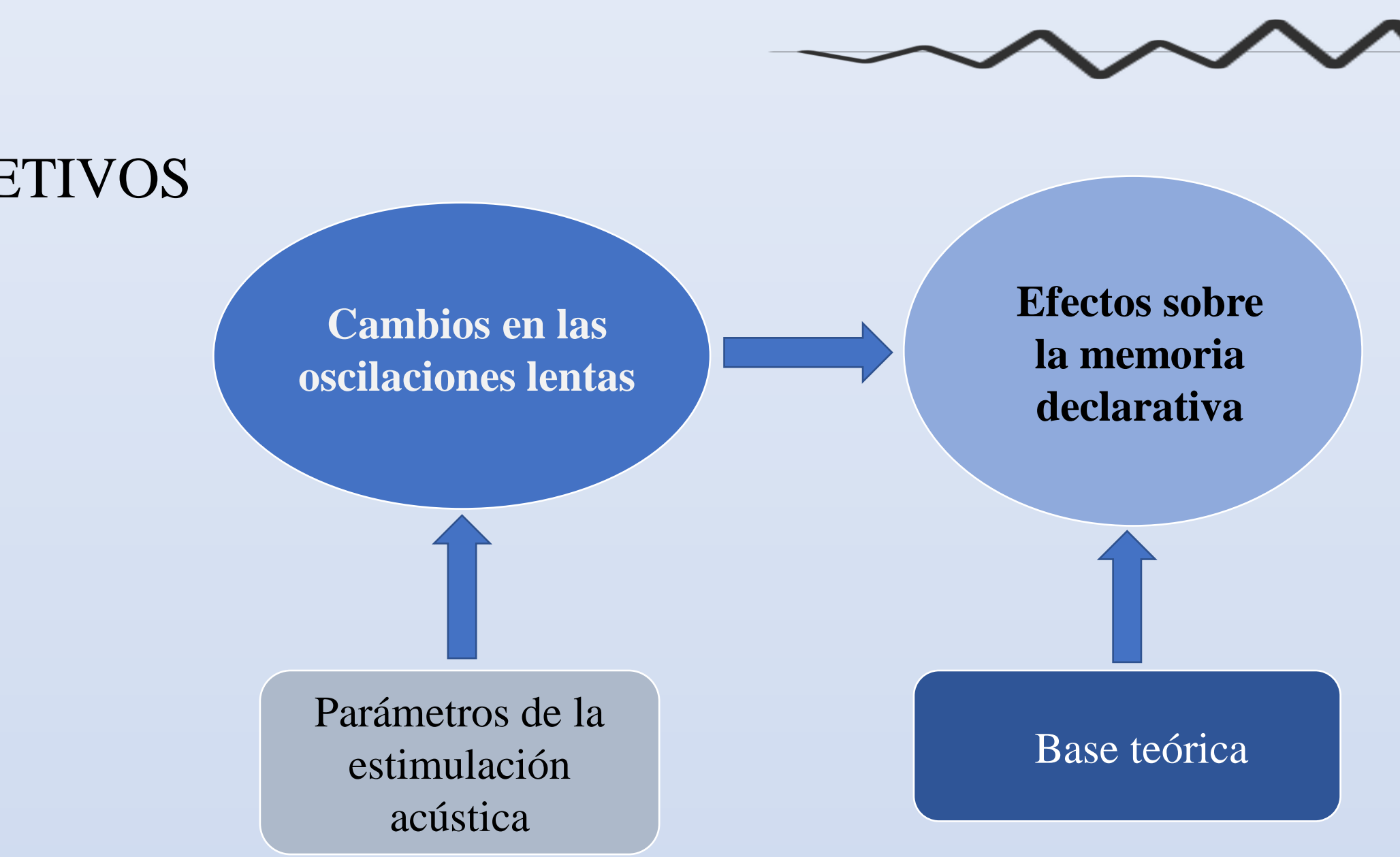
# Efectos de la estimulación acústica en las oscilaciones lentas durante el sueño y sus repercusiones en la consolidación de la memoria

Autor: Adrián Verdú Ferrer  
Tutor: Francisco Javier Puertas Cuesta

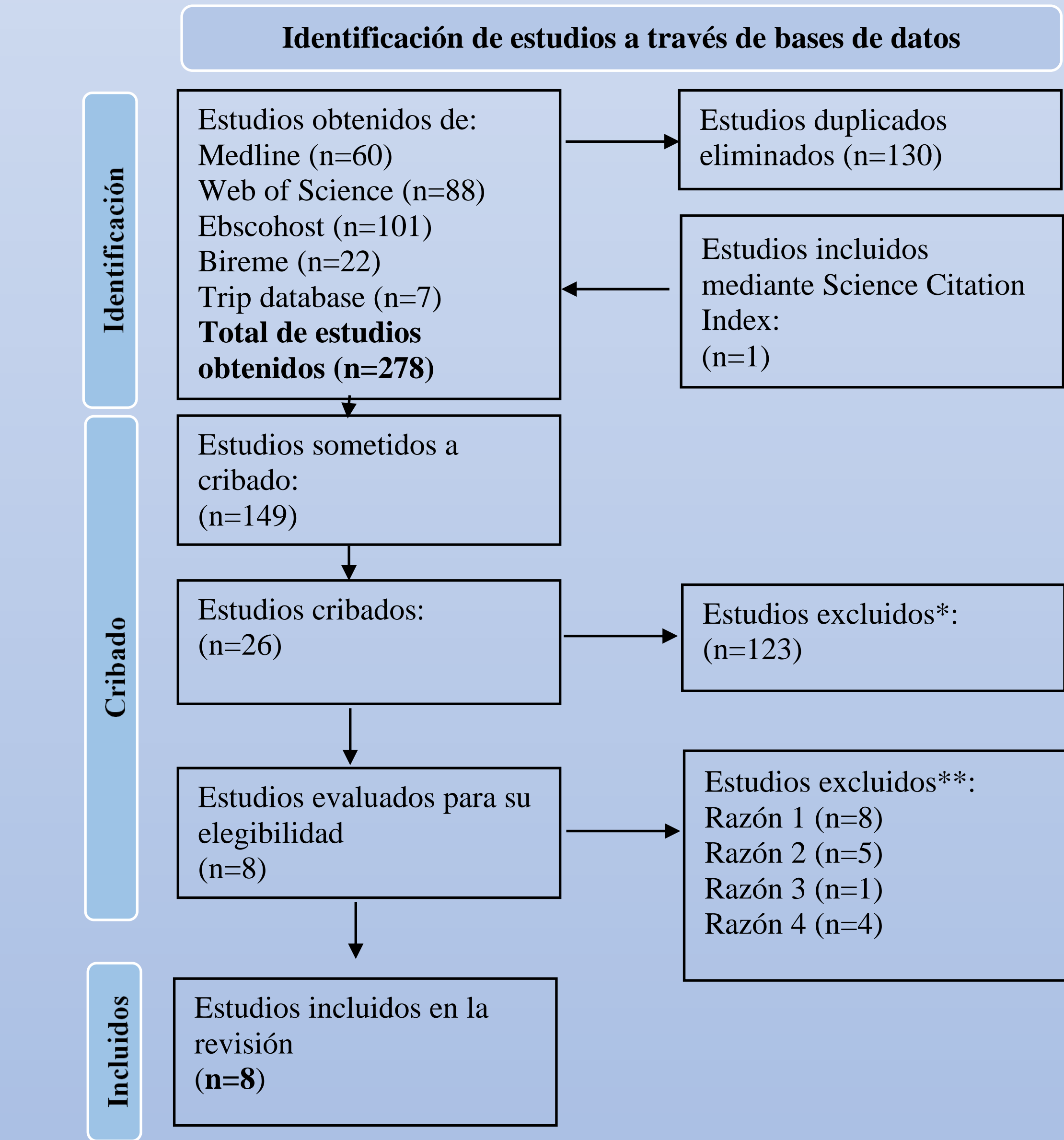
## INTRODUCCIÓN

El sueño ocupa un tercio de nuestras vidas, por ello, se busca entenderlo y mejorarlo. Este estudio recoge evidencia científica de la intervención, mediante estimulación acústica, sobre un tipo de ondas que acontecen en las etapas del sueño profundo. Se sabe que estas ondas, llamadas oscilaciones lentas (OL), de menos de 1Hz, son relevantes en la sincronía neuronal encargada de la consolidación de la memoria declarativa (1). Por ello, partíamos de la hipótesis de que la estimulación acústica era capaz de incrementar las oscilaciones lentas durante el sueño de ondas lentas y por ello mejorar la memoria declarativa dependiente del sueño.

## OBJETIVOS



## METODOLOGÍA



\*Artículos no relacionados con la modificación de las OL mediante estimulación acústica.  
\*\*Razón 1: No es un EC, Razón 2: Se evalúan pacientes de edad avanzada, Razón 3: Se evalúan pacientes con deterioro cognitivo, Razón 4: No se evalúa la memoria.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los cambios que se producen en las OL tras estimularlas acústicamente nos hacen entender que las OL estimuladas son diferentes de las endógenas, aun así, en la mitad de los estudios analizados cumplen su función, mejorando la memoria declarativa. Esperamos que en un futuro, gracias a estos estudios, podamos entender cada vez más el sueño e, incluso, tornarlo más eficaz.

## RESULTADOS

Estudio	Sujetos	Edad media (Años)	Método	Oscilaciones lentas	Memoria declarativa
Ngo et al., 2013 (2)	11	24,2	Noche 2 estímulos Intervalo de 1.075ms	Aumento de potencia, amplitud y número	Mejora (120 pares de palabras)
Ngo et al., 2015 (3)	18+16	23,8 y 24,3	Noche 2 estímulos Intervalo de 1.075ms	Aumento de potencia, de amplitud y número	Mejora (120 pares de palabras)
Ong et al., 2016 (4)	16	22	Siesta 5 estímulos Intervalo de 1.112ms	Aumento de potencia, de amplitud y número	Mejora (40 palabras)
Weigenand et al., 2016 (5)	21	22,2	Noche 3 estímulos Intervalo de 1.075ms	Aumento de amplitud y número	Sin diferencias (120 pares de palabras)
Leminen et al., 2017 (6)	15	30,5	Noche 1 estímulo Sin intervalo	Aumento de número	Mejora (120 pares de palabras)
Ong et al., 2018 (7)	37	22,5	Siesta 2 estímulos Intervalo cada 2 ondas	Aumento de potencia y número	Sin diferencias (80 imágenes)
Henin et al., 2019 (8)	12+19	23,3	Noche y siesta 1 y estímulos variables Intervalo de 1.075ms	Aumento de número	Sin diferencias (120 pares de palabras)
Diep et al., 2020 (9)	24	39,9	Noche Estímulos continuos Intervalo de 1.200ms	Aumento del número de ondas lentas	Sin diferencias (120 pares de palabras)

## BIBLIOGRAFÍA

- Marshall L, Helgadottir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. 2006;444(7119):610-613.
- Ngo HV, Martinetz T, Born J, Mölle M. Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*. 2013;78(3):545-53.
- Ngo HV, Miedema A, Faude I, Martinetz T, Mölle M, Born J. Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation-a self-limiting process. *J Neurosci*. 2015;35(17):6630-8.
- Ong JL, Lo JC, Chee NI, Santostasi G, Paller KA, Zee PC, et al. Effects of phase-locked acoustic stimulation during a nap on EEG spectra and declarative memory consolidation. *Sleep Med*. 2016;20:88-97.
- Weigenand A, Mölle M, Werner F, Martinetz T, Marshall L. Timing matters: open-loop stimulation does not improve overnight consolidation of word pairs in humans. *Eur J Neurosci*. 2016;44(6):2357-68.
- Leminen MM, Virkkala J, Saure E, Paajanen T, Zee PC, Santostasi G, et al. Enhanced Memory Consolidation Via Automatic Sound Stimulation During Non-REM Sleep. *Sleep*. 2017;40(3):zszx003.
- Ong JL, Patanaik A, Chee NIYN, Lee XK, Poh JH, Chee MWL. Auditory stimulation of sleep slow oscillations modulates subsequent memory encoding through altered hippocampal function. *Sleep*. 2018;41(5):zsy031.
- Henin S, Borges H, Shankar A, Sarac C, Melloni L, Friedman D, et al. Closed-Loop Acoustic Stimulation Enhances Sleep Oscillations But Not Memory Performance. *eNeuro*. 2019;6(6):0306-19.
- Diep C, Ftouni S, Manousakis JE, Nicholas CL, Drummond SPA, Anderson C. Acoustic slow wave sleep enhancement via a novel, automated device improves executive function in middle-aged men. *Sleep*. 202013;43(1):zsz197.

